

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-110698

(43)公開日 平成9年(1997)4月28日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/66	ADU		A 6 1 K 31/66	ADU
9/20			9/20	B
47/32			47/32	J

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平7-270892
 (22)出願日 平成7年(1995)10月19日

(71)出願人 000207827
 大鵬薬品工業株式会社
 東京都千代田区神田錦町1-27
 (72)発明者 松永 康志
 徳島県板野郡藍住町住吉字逆藤39-51
 (72)発明者 坂東 信行
 徳島県鳴門市大麻町松字東バリ103-9
 (72)発明者 湯浅 宏
 東京都渋谷区幡ヶ谷2-12-1 東ヶ丘マ
 ンション305号
 (72)発明者 金谷 芳雄
 東京都中野区野方5-15-3
 (74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54)【発明の名称】 経口用医薬組成物の製造法

(57)【要約】

【課題】 有効成分の分解などが抑えられ、経時安定性に優れた経口用医薬組成物の製造法を提供する。

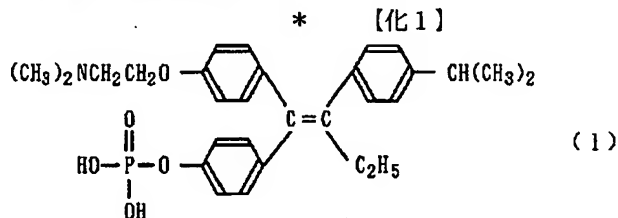
【解決手段】 (E)-1-[4-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル-2-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-ホスホノオキシ)フェニル-1-ブテン及びポリエチレングリコールを含む組成物を熔融造粒する経口用医薬組成物の製造法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (E)-1-[4-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル-2-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-ホスホノオキシ)フェニル-1-ブテン及びポリエチレングリコールを含有する組成物を熔融造粒することを特徴とする経口用医薬組成物の製造法。

【請求項2】 ポリエチレングリコールが、融点20～70℃のものである請求項1記載の製造法。

【請求項3】 ポリエチレングリコールの含有量が、経口用医薬組成物中0.5～40重量%である請求項1又は2記載の製造法。



【0004】で表される(E)-1-[4-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル-2-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-ホスホノオキシ)フェニル-1-ブテン〔以下化合物(1)と称す〕は、優れた抗エストロゲン作用を有し乳癌治療薬として有用であることが知られている(特公平5-57277号公報)。この化合物(1)は単独で固体状態では、温度、湿度、光に対して安定であるが、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等の添加剤を配合した製剤処方では錠剤化した場合、これらの添加剤に含まれる水分、加圧成型による錠剤内部の添加剤との接触度合の増加、加圧による結晶性の低下などの影響により、経時的な分解物の増加が加速されることが報告されている(ケミカルファーマシューティカルブリチン(Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 42(12), 2582(1994))。そこで化合物(1)を含む製剤の安定化は従来、低水分化により行われてきた。しかし、このような低水分化はとかく製剤のコストアップとなるという問題がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、化合物(1)に種々の添加剤を添加して製剤化したときに生ずる化合物(1)の経時的な分解を抑制し得るとともに、コスト面でも充分に実用性のある化合物

(1)含有の安定な経口用医薬組成物の製造法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み、化合物(1)の安定性を向上させるべく鋭意検討したところ、化合物(1)とポリエチレングリコールとを混合して熔融造粒することにより、化合物(1)が

*【請求項4】 熔融造粒後、さらに所望の形態に成型するものである請求項1～3のいずれかの項記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、有効成分の経時的分解が抑制された安定な経口用医薬組成物の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】次の式(1)

【0003】

【化1】

安定化し、また加圧成型によっても化合物(1)の分解物が増加しないことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、化合物(1)及びポリエチレングリコールを含有する組成物を熔融造粒することを特徴とする経口用医薬組成物の製造法を提供することにある。

【0008】

【発明の実施の形態】従来、抗アンジオテンシンII作用を有する薬剤にポリエチレングリコールを粉末添加するか又は溶媒を加えて混和することにより安定化を達成できることが報告されている(例えば特開平5-194218号公報)が、化合物(1)及びポリエチレングリコールを含む組成物を熔融造粒することにより化合物(1)を安定化した経口用製剤が得られることについては知られていない。

【0009】化合物(1)と混合するポリエチレングリコールは、有効成分である化合物(1)に対して悪影響を及ぼさないものであればいかなるものでもよいが、安定化効果の点から融点が20～70℃のものが好ましく、50～70℃のものが特に好ましい。ポリエチレングリコールは固体状又は液状で化合物(1)に添加される。

【0010】ポリエチレングリコールの含有量は、本発明に係る経口用医薬組成物(以下本発明組成物ということがある)を水溶液中で30分以内に崩壊させること、及び化合物(1)の安定化効果の点から本発明組成物中に0.5～40重量%とすることが好ましく、1～35重量%が特に好ましい。

【0011】また、化合物(1)の含有量は本発明組成物中に0.7～30重量%とすることが好ましく、5.6～22重量%とすることが特に好ましい。

【0012】本発明方法における溶融造粒は、化合物(1)、ポリエチレングリコール、及び、必要に応じて後述する他の添加剤を加えた組成物を溶融状態にした後に造粒すればよい。例えばこの溶融造粒はポリエチレングリコールと化合物(1)を混合した後、攪拌しながら加熱溶融し引き続き他の添加剤を添加することにより行うことができる。また、ポリエチレングリコールをその融点より5~20℃高い温度で溶融させて化合物(1)及び他の添加剤を添加して攪拌しながら造粒してもよい。

【0013】添加剤としては、例えば結晶セルロース〔アビセルPH101(旭化成製)等〕、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルメロースカルシウム、コーンスターチ、小麦でんぷん、乳糖、蔗糖、ブドウ糖、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム等の賦形剤；アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成珪酸アルミニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ酸、酸化マグネシウム、パラフィン等の滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤などが挙げられる。

【0014】このようにして得られる造粒品は、このままで又は整粒して顆粒剤、細粒剤、カプセル剤の形態とすることもでき、また、加圧成型により錠剤の形態とすることもできる。ここで、加圧成型とは、加圧により圧縮して所望の形態に成型することであり、一般的には打錠などをいう。なお、これらの所望の形態への成型時に前記の添加剤を配合することもできる。

【0015】錠剤は公知の方法でコーティングすることによりコーティング錠とすることもできる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの通常用いられるコーティング剤が挙げられ、コーティング助剤としては、ポリエチレングリコール6000(平均分子量6000、以下同じ)、ポリソルベート〔Tween80(日光ケミカルズ製)等〕、酸化チタン、ベンガラ等の色素などが挙げられる。

【0016】このようにして得られる経口用医薬組成物は、成型による経時的な分解が抑制され、安定な製剤となり経口乳癌治療剤として好適なものである。本発明組*

*成物を例えばヒト、イヌなどの哺乳動物の乳癌の治療に用いる場合は、経口的に投与することができる。その投与量は、化合物(1)として1日約1~50mg、好ましくは10~40mgである。この1回投与量を1日1回あるいは2~4回に分けて投与することができる。

【0017】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0018】実施例1

10 表1に示す処方に従い、化合物(1)、結晶セルロース及びポリエチレングリコールを混合し、以下の3種の製造方法により錠剤を作製した。

【0019】

直打：混合粉末を造粒せずに直接打錠した錠剤。

湿式：混合粉末に水を加え、攪拌造粒(室温)し、乾燥した顆粒を打錠した錠剤。

20 溶融：混合粉末を造粒機内で攪拌しながらポリエチレングリコール6000の融点以上である70℃に加熱し、その後冷却してポリエチレングリコール6000を固着させ、得られた顆粒を打錠した錠剤。

【0020】

【表1】

	A	B
化合物(1)	20.0mg	20.0mg
結晶セルロース	260.0	180.0
ポリエチレングリコール6000	—	80.0
計	280.0mg	280.0mg

30 【0021】攪拌造粒は恒温槽中に置いたステンレス製円筒容器(1リットル)に混合粉末を入れ、モーターを用いて攪拌することにより行い、打錠は打錠機〔理研化学工業(株)製、RIKEN POWDER P-16B〕を用い、直径10.0mmの平面の杵を用いて圧力1.5ton/cm²で打錠した。

【0022】各錠剤を50℃、50%RH(Relative Humidity: 相対湿度)に27日間保存し、保存後に化合物(1)の分解物を液体クロマトグラフィーで測定することにより安定性試験を行った。結果を表2に示す。

【0023】

【表2】

	A			B		
	直打	湿式	溶融	直打	湿式	溶融
試験開始時の分解物量(%)	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1
50℃50%RH27日間保存後の分解物量(%)	1.3	2.0	—	0.4	0.4	0.2

【0024】上記の試験結果から、ポリエチレングリコールを配合した錠剤は化合物（１）の安定性が優れており、特に熔融造粒法によって製剤化した錠剤の安定性が優れていることが判明した。

化合物（１）	10.0mg
乳糖	85.0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	9.0
コーンスターチ	40.0
ポリエチレングリコール6000	35.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計	180.0mg

【0027】攪拌造粒機（POWREX社 ヴァーチカルグラニュレーター FM-VG25P）を用いて、化合物（１）、乳糖、カルボキシメチルセルロースカルシウム、コーンスターチ及びポリエチレングリコール6000を攪拌混合しながらジャケットに温水を流入して70℃に加温し、その後ジャケットに冷却水を流してポリエチレングリコール6000を固着させ、得られた顆粒※

化合物（１）	5.0mg
乳糖	88.0
結晶セルロース	48.0
コーンスターチ	33.0
ポリエチレングリコール6000	5.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
合計	180.0mg

【0029】カルボキシメチルセルロースカルシウムの代わりに結晶セルロースを用いて処方例（１）と同様の方法により錠剤を製造した。

【0030】

【発明の効果】本発明によれば、化合物（１）にポリエ

*【0025】実施例2

下記の処方により錠剤を製造した。

【0026】

【表3】処方例（１）

※を整粒した。この顆粒にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、錠剤機（菊水製作所製、Correct 12TUAW）で直径8.0mmの隅角平面の杵を用いて、重量180mg、圧力1.7ton/cm²で打錠した。

【0028】

【表4】処方例（２）

チレングリコールを配合して熔融造粒することにより、化合物（１）の分解等が抑えられ、経時的に化合物（１）の高い含量を維持できる安定な、乳癌治療剤として好適な経口用医薬組成物を得ることができる。

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-110698

(43)Date of publication of application : 28.04.1997

(51)Int.Cl. A61K 31/66

A61K 9/20

A61K 47/32

(21)Application number : 07-270892

(71)Applicant : TAIHO YAKUHHN KOGYO KK

(22)Date of filing : 19.10.1995

(72)Inventor : MATSUNAGA KOJI

BANDO NOBUYUKI

YUASA HIROSHI

KANETANI YOSHIO

(54) PRODUCTION OF ORAL MEDICINE COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a production process for a pharmaceutical composition excellent in stability with the passage of time because the decomposition of active ingredients are suppressed.

SOLUTION: A composition containing (E) 1-[4-(2-dimethylamino)-ethoxy]phenyl-2-(4-isopropylphenyl)-1-(4-phosphonoxy)phenyl-1-butene and polyethylene glycol is melt-granulated.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 02.11.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 04.04.2006

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

[Claim(s)]

[Claim 1] (E) Manufacturing method of the physic constituent for taking orally characterized by carrying out melt cooling granulation of the constituent containing a -1-[4-(2-dimethylamino) ethoxy] phenyl-2-(4-isopropyl phenyl)-1-(4-phosphonooxy) phenyl-1-butene and a polyethylene glycol.

[Claim 2] The manufacturing method according to claim 1 whose polyethylene glycol is a thing with a melting point of 20-70 degrees C.

[Claim 3] The manufacturing method according to claim 1 or 2 whose content of a polyethylene glycol is 0.5 - 40 % of the weight among the physic constituent for taking orally.

[Claim 4] A manufacturing method given [of claims 1-3 which are what is further cast in a desired gestalt after melt cooling granulation / one] in a term.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

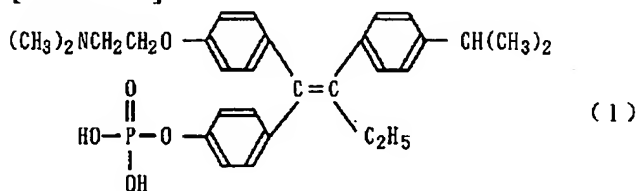
[Field of the Invention] This invention relates to the manufacturing method of the stable physic constituent for taking orally with which decomposition of an active principle with time was controlled.

[0002]

[Description of the Prior Art] The following formula (1)

[0003]

[Formula 1]



[0004] (E)-1-[4-(2-dimethylamino) ethoxy] phenyl-2-(4-isopropyl phenyl)- come out of and expressed — a 1-(4-phosphonooxy) phenyl-1-butene [a compound (1) is called below] has the outstanding anti-estrogen operation, and it is known that it is useful as a milk cancer treatment medicine (JP,5-57277,B). Independently, by the solid state, to temperature, humidity, and light, although this compound (1) is stable When it tablet-izes by the pharmaceutical preparation formula which blended additives, such as an excipient, a binder, disintegrator, lubricant, a coloring agent,

corrigent, and an odor-masking agent, Under the effect of the increment in a contact degree with the additive inside the tablet by the moisture and pressurization molding which are included in these additives, the crystalline fall by pressurization, etc. It is reported that the increment in a decomposition product with time is accelerated (a chemical Pharma shoe tee cull bulletin (Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 42 (12), 2582 (1994)). Then, stabilization of the pharmaceutical preparation containing a compound (1) has been conventionally performed by low-water-flow differentiation. However, such low-water-flow differentiation has the problem of becoming the cost rise of pharmaceutical preparation in many cases.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Therefore, the purpose of this invention is to offer the manufacturing method of the stable physic constituent for taking orally of the compound (1) content which is fully practical also in respect of cost while being able to control disassembly of the compound (1) produced when various additives are added and pharmaceutical-preparation-ized to a compound (1) with time.

[0006]

[Means for Solving the Problem] When this invention persons inquired wholeheartedly in view of the above-mentioned situation so that they might raise the stability of a compound (1), they came to complete a header and this invention for a compound (1) being stable and the decomposition product of a compound (1) not increasing by pressurization molding, either by mixing and carrying out melt cooling granulation of a compound (1) and the polyethylene glycol.

[0007] That is, this invention is to offer the manufacturing method of the physic constituent for taking orally characterized by carrying out melt cooling granulation of the constituent containing a compound (1) and a polyethylene glycol.

[0008]

[Embodiment of the Invention] it is reported by by carrying out powder addition of the polyethylene glycol, or adding a solvent and mixing with the drugs which have the anti-angiotensin II operation conventionally, that stabilization can be attained — **** (for example, JP,5-194218,A) — about the pharmaceutical preparation for taking orally which stabilized the compound (1) being obtained, it is not known by carrying out melt cooling granulation of the constituent containing a compound (1) and a polyethylene glycol.

[0009] Although what kind of thing is sufficient as it as long as the polyethylene glycol mixed with a compound (1) does not do a bad influence to the compound (1) which is an active principle, that [its] the point of a stabilization effect to whose melting point is 20-70 degrees C is desirable, and especially its thing that is 50-70 degrees C is desirable. a polyethylene glycol — the shape of a solid-state — or it is liquefied and is added by the compound (1).

[0010] As for the content of a polyethylene glycol, it is desirable to collapse the physic constituent for taking orally concerning this invention (for it to be called this invention constituent below) within 30 minutes in a water solution and to consider as 0.5 - 40 % of the weight into this invention constituent from the point of the stabilization effect of a compound (1), and especially its 1 - 35 % of the weight is desirable.

[0011] Moreover, as for the content of a compound (1), it is desirable to consider as 0.7 - 30 % of the weight into this invention constituent, and especially its thing to consider as 5.6 - 22 % of the weight is desirable.

[0012] What is necessary is just to corn the melt cooling granulation in this invention approach, after changing into a melting condition the constituent which added a compound (1), a polyethylene glycol, and other additives mentioned later if needed. For example, this melt cooling granulation can be performed by carrying out heating fusion and adding other additives succeeding, stirring, after mixing a compound (1) with a polyethylene glycol. Moreover, melting of the polyethylene glycol is carried out at temperature higher 5-20 degrees C than the melting point, and you may corn, adding and stirring a compound (1) and other additives.

[0013] As an additive, for example Crystalline cellulose [Avicel PH 101 (Asahi Chemical make)] etc., Carboxymethyl-cellulose calcium, carmellose calcium, Corn starch, wheat starch, a lactose, sucrose, grape sugar, a calcium sulfate, Excipients, such as calcium phosphate; Gum arabic, gelatin, methyl cellulose, Binders, such as a polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropylcellulose, and hydroxypropyl methylcellulose; Magnesium stearate, Lubricant, such as talc, synthetic aluminum silicate, sodium lauryl sulfate, a boric acid, a magnesium oxide, and paraffin, a coloring agent, corrigent, an odor-masking agent, etc. are mentioned.

[0014] Thus, the granulation article obtained is as it is, or the particle size regulation of it can be carried out, and it can also be made into the gestalt of a granule, a fine grain agent, and a capsule, and can also be made into the gestalt of a tablet by pressurization molding. Here, pressurization molding is compressing by pressurization and casting in a desired gestalt, and, generally a making tablet etc. is said. In addition, the aforementioned additive can also be blended at the time of molding to the gestalt of these requests.

[0015] A tablet can also be used as a coated tablet by coating with a well-known approach. As a coating agent, coating agents usually used, such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, and a polyvinyl pyrrolidone, are mentioned, for example, and coloring matter, such as a polyethylene glycol 6000 (it is the same a mean molecular weight 6000 and the following), polysorbate [Tween80 (made in Nikko Chemicals)] etc., titanium oxide, and red ocher, etc. is mentioned as a coating assistant.

[0016] Thus, the decomposition with time by molding is controlled, and the physic constituent for taking orally obtained serves as stable pharmaceutical preparation, and is suitable as an oral milk cancer treatment agent. When using this invention constituent for the therapy of the breast cancer of mammals, such as Homo sapiens and a dog, a medicine can be prescribed for the patient in taking orally. About 1-50mg per day of the dose is 10-40mg preferably as a compound (1). A dose can be prescribed for the patient in 1 time per or 2 - 4 steps day once [this].

[0017]

[Example] Although an example is given to below and this invention is explained to it in more detail, these do not limit this invention.

[0018] According to the formula shown in example 1 table 1, a compound (1), crystalline cellulose, and a polyethylene glycol were mixed, and the tablet was produced by three sorts of following

manufacture approaches.

[0019]

****: The tablet which tableted directly, without corning mixed powder.

Wet: The tablet which added water to mixed powder, carried out stirring granulation (room temperature), and tableted dry granulation.

Melting: The tablet which tableted the granulation which heated at 70 degrees C which is more than the melting point of a polyethylene glycol 6000, stirring mixed powder by the granulation inside of a plane, cooled after that, was made to fix a polyethylene glycol 6000, and was obtained.

[0020]

[Table 1]

	A	B
化合物 (1)	20.0mg	20.0mg
結晶セルロース	260.0	180.0
ポリエチレングリコール6000	—	80.0
計	280.0mg	280.0mg

[0021] The stirring granulation put mixed powder into the cylinder container made from stainless steel (11.) placed into the thermostat, and performed it by stirring using a motor, and the making tablet was tableted by pressure 1.5 ton/cm² using the pestle of a flat surface with a diameter of 10.0mm using the tableting machine [the RIKEN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. make and RIKEN POWDER P-16B].

[0022] Each tablet was saved for 27 days at 50 degrees C and 50%RH (Relative Humidity: relative humidity), and the stability test was performed by measuring the decomposition product of a compound (1) with liquid chromatography after preservation. A result is shown in Table 2.

[0023]

[Table 2]

	A			B		
	直打	湿式	熔融	直打	湿式	熔融
試験開始時の分解物量 (%)	0.1	0.1	—	0.1	0.1	0.1
50℃50%RH27日間保存後の分解物量 (%)	1.3	2.0	—	0.4	0.4	0.2

[0024] It became clear that the tablet which blended the polyethylene glycol was excellent in the stability of a compound (1) from the above-mentioned test result, and the stability of the tablet pharmaceutical-preparation-ized especially by the melt-cooling-granulation method was excellent.

[0025] The tablet was manufactured by the formula of the example 2 following.

[0026]

[Table 3] The example of a formula (1)

A compound (1) 10.0mg Lactose 85.0 Carboxymethyl-cellulose calcium 9.0 Corn starch 40.0 Polyethylene glycol 6000 35.0 Magnesium stearate 1.0 Sum total 180.0mg [0027] Using the stirring granulator (POWREX VACHI cull granulator FM-VG25P), carrying out stirring mixing of a compound (1), a lactose, carboxymethyl-cellulose calcium, corn starch, and the polyethylene glycol 6000, flowed warm water into the jacket, warmed at 70 degrees C, poured cooling water in the jacket after that, the polyethylene glycol 6000 was made to fix, and the particle size regulation of the obtained granulation was carried out. Magnesium stearate was added to this granulation, and it mixed, and tableted by the weight of 180mg, and pressure 1.7 ton/cm² using the pestle of a buttock flat surface with a diameter of 8.0mm with the tablet machine (made in the Kikusui factory, Correct 12TUAW).

[0028]

[Table 4] The example of a formula (2)

A compound (1) 5.0mg Lactose 88.0 Crystalline cellulose 48.0 Corn starch 33.0 Polyethylene glycol 6000 5.0 Magnesium stearate 1.0 Sum total 180.0mg [0029] Crystalline cellulose was used instead of carboxymethyl-cellulose calcium, and the tablet was manufactured by the same approach as the example of a formula (1).

[0030]

[Effect of the Invention] According to this invention, by blending and carrying out melt cooling granulation of the polyethylene glycol to a compound (1), disassembly of a compound (1) etc. is suppressed and the stable physic constituent for taking orally suitable as a milk cancer treatment agent which can maintain the high content of a compound (1) with time can be obtained.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.